

MC/rz P3.21378/SD.

398319

14 DIC 1971



Int. Cl<sup>2</sup>: C07D

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE \_\_\_\_\_

SUBCLASE \_\_\_\_\_

P A T E N T E

D E

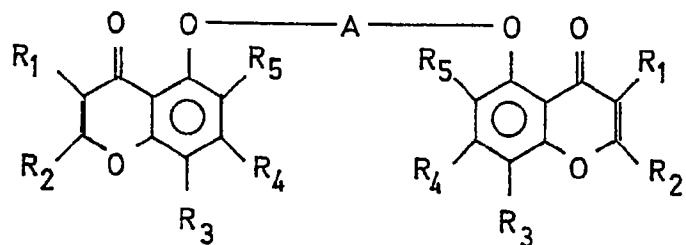
I N V E N C I O N

a favor de INSTITUTO LUSO-FARMACO, S. A. R. L., entidad por portuguesa, domiciliada en Lisboa (Portugal), Rua do Quelhas, 8, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS BENCÉNICOS DE CARÁCTER HETEROCICLICO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados bencénicos de carácter he terocíclico y de fórmula general:

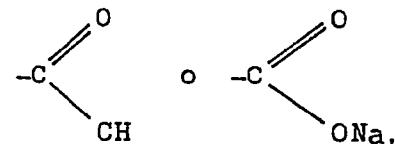


en la cual R1, R3, R4 y R5 representan, cada uno, un átomo



398319

de hidrógeno; R<sub>2</sub> representa un grupo



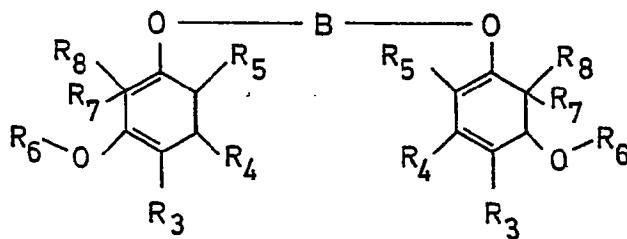
y A representa un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-$ ;

$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_2-$ ;

$-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\overset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ; o  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , que

consiste en hacer reaccionar, con un alcóxido alcalino en el seno de un disolvente protílico polar, o con un amiduro

5. alcalino en el seno de amoniaco líquido o de un disolvente aprotílico dipolar, un compuesto de fórmula general:

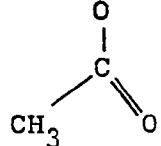


II

en la cual R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen los significados definidos anteriormente, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, B representa un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-$

10.  $-\text{CH}_2-$ (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-;  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_5-$   
 $-\text{CH}_2-$ ;

$-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$

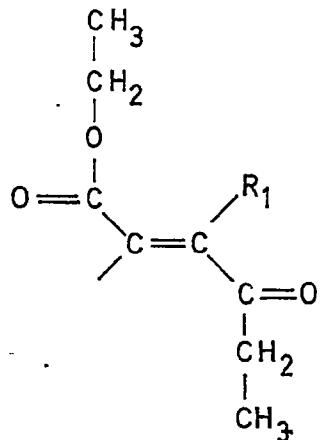


;  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ; y

R<sub>6</sub> representa un grupo de fórmula general:

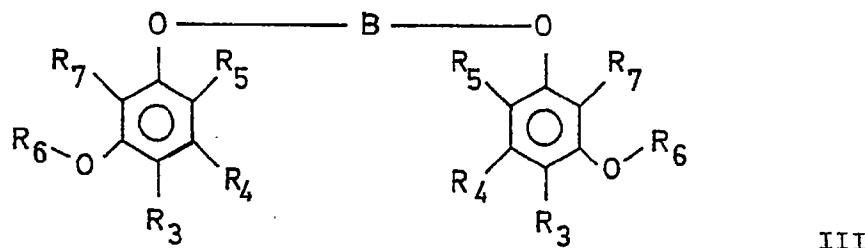
398319

14 DIC 1964



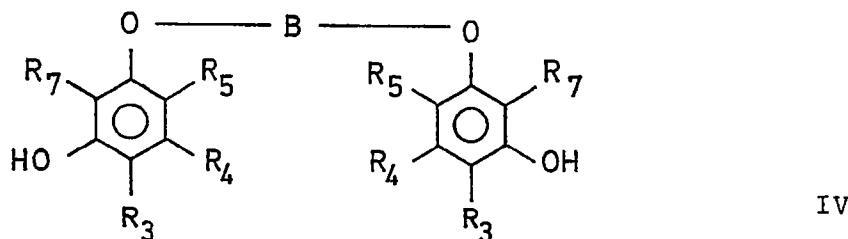
en la cual R<sub>1</sub> tiene el significado definido antes, y en hidrolizar después el producto resultante.

Se obtiene los compuestos iniciales, de fórmula general II, a partir de compuestos de fórmula general:



5. en la cual R, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen los significados definidos anteriormente, mediante reacción con un metal alcalino en el seno de una mezcla de amoniaco líquido y un disolvente protílico dipolar.

Los compuestos de fórmula general III son obtenidos, a su vez, a partir de compuestos de fórmula general:



398319



en la cual B, R3, R4, R5 y R7 tienen los significados definidos antes, mediante reacción con oxalacetato de etilo y un alcóxido alcalino, en el seno de un disolvente prótico dipolar.

5. Algunos de los compuestos de fórmula general I, preparados por el procedimiento de la invención se utilizan como agentes antiasmáticos por reducir las reacciones antigeno-anticuerpo.

EJEMPLO.

10. Se disuelve 3,19 g (0,01 mol) de 1,3-dis-(1-hidroxi-5-fenoxy)-2-acetil-hidroxipropano en 50 ml de etanol, se añade 1,02 g (0,015 mol) de etóxido de sodio, se agita durante 30 minutos y se añade 2,26 g (0,012 mol) de oxalacetato de etilo, después de lo cual se mantiene a reflujo durante tres horas.

Se deja enfriar y se añade 150 ml de agua. Se extrae la fase orgánica tres veces con 40 ml de éter cada vez, se reúne los extractos etéreos y se evapora el disolvente.

20. Se disuelve el residuo orgánico en una mezcla de 40 ml de amoniaco líquido y 1 ml de metanol y, agitando, se añade 0,16 g de litio metálico.

25. Transcurridos 30 minutos se deja evaporar el amoniaco y se añade lentamente, bajo atmósfera de nitrógeno, 50 ml de agua y hielo. Se forma un producto cristalino que es separado por filtración, lavado en el Buckner con otros 50 ml de agua y hielo y se seca en estufa de vacío, obteniéndose 5,3 g de producto cristalino. Este es disuelto en 50 ml de etanol y se adiciona a la solución 1,5 g de etóxido

398319,4



de sodio.

Se mantiene la mezcla en reflujo durante tres horas, al cabo de las cuales se añade una solución hidroalcohólica de hidróxido de sodio, continuándose la ebullición durante una hora más. Se forma un producto cristalino que es separado por filtración y lavado con 25 ml de etanol, obteniéndose 3,83 g de producto (rendimiento, 75%). Punto de fusión del ácido libre (precipitado con HCl diluido y lavado con agua, alcohol y éter), 236°C. El producto presenta 10. 2 λ máximo en el ultravioleta a 238 ± 1 y a 330 ± 1 manómetros, y 2 λ mínimo a 230 ± 1 y a 296 ± 1 manómetros.

Análisis:

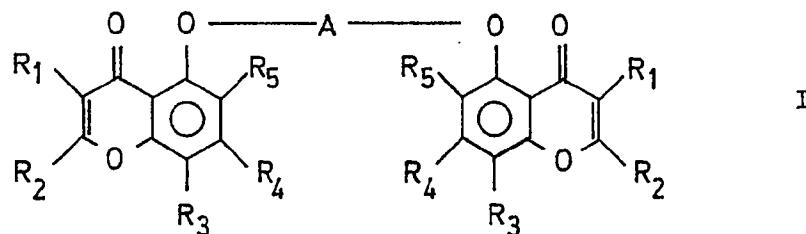
	C%	H%	Na%
Calcul, para C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> O <sub>11</sub> Na <sub>2</sub>	53,096	2,734	8,984
Encontr.	53,2	2,78	8,95

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

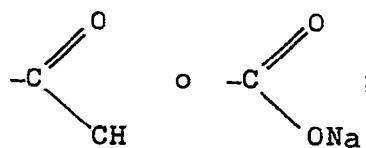
1. Procedimiento para la obtención de derivados bencénicos de carácter heterocíclico, de fórmula general:





en la cual R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan, cada uno, un átomo

de hidrógeno; R<sub>2</sub> representa un grupo

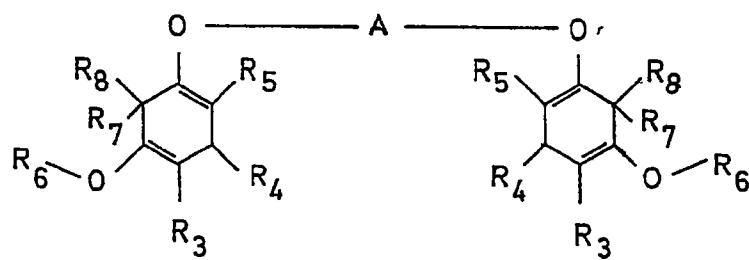


y A representa un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-$ ;

$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_2-$ ;

$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ; o  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;

caracterizado por el hecho de hacer reaccionar, con un alcoxido o un amiduro alcalino, un compuesto de fórmula general:



II

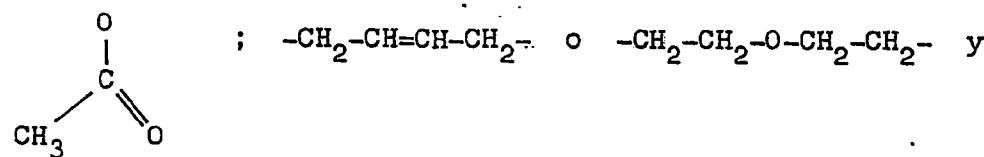
en la cual R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado definido antes,

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, B re-

presenta un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-$ ;

$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_2-$  ;

$-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$

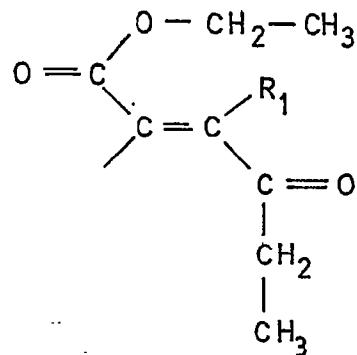


10.

R<sub>6</sub> representa un grupo de fórmula general:



398319 04 2007



en la cual R1 tiene el significado definido antes, y en hi  
drolizar después el producto obtenido.

2. Procedimiento para la obtención de derivados bencénicos de carácter heterocíclico, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de efectuar la reacción en el seno de un disolvente prótico dipolar cuando se utiliza, como reactivo, un alcóxido alcalino, y en el seno de un disolvente aprótico dipolar o de amoniaco líquido, cuando se utiliza como reactivo un amiduro alcalino.
10. 3. Procedimiento para la obtención de derivados bencénicos de carácter heterocíclico, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de efectuar la reacción en condiciones de reflujo, durante 5 a 12 horas.
15. 4. Procedimiento para la obtención de derivados bencénicos de carácter heterocíclico, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de efectuar la hidrólisis en medio alcalino.
20. 5. Procedimiento para la obtención de derivados bencénicos de carácter heterocíclico, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de efectuar



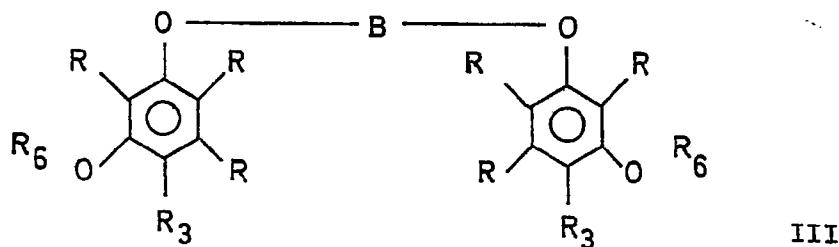
398319



la hidrólisis en el seno de un disolvente protíco dipolar,

5. 6. Procedimiento para la obtención de derivados bencénicos de carácter heterocíclico, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de aislar el producto, a partir del medio reaccional, bajo forma de una sal alcalina.

10. 7. Procedimiento para la obtención de derivados bencénicos de carácter heterocíclico, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por el hecho de obtener los compuestos iniciales de fórmula general II a partir de compuestos de fórmula general:



15. en la cual R, R3, R4, R5, R6 y R7 tienen los significados definidos antes, mediante la reacción con un metal alcalino, en el seno de una mezcla de amoniaco líquido y de un disolvente protíco dipolar.

20. 8. Procedimiento para la obtención de derivados bencénicos de carácter heterocíclico, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por el hecho de cristalizar aquéllos compuestos por adición de agua al medio reaccional.

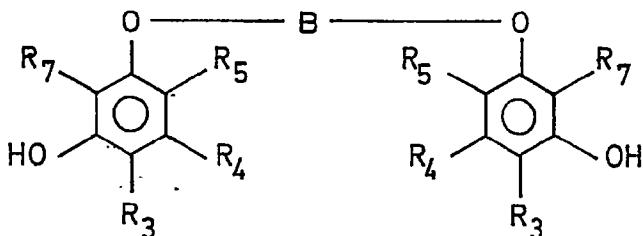
9. Procedimiento para la obtención de derivados bencénicos de carácter heterocíclico, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por el hecho de obte-



39831914



ner los compuestos de fórmula general III a partir de un compuesto de fórmula general:



en la cual B, R3, R4, R5 y R7 tienen los significados definidos antes, mediante reacción con oxalacetato de etilo,

5. en presencia de un alcóxido alcalino y en el seno de un solvente protílico dipolar.

10. Procedimiento para la obtención de derivados bencénicos de carácter heterocíclico, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por el hecho de efectuar la reacción en condiciones de reflujo.

11. Procedimiento para la obtención de derivados bencénicos de carácter heterocíclico, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por el hecho de extraer aquellos compuestos a partir del medio reaccional, con 15. un disolvente orgánico apolar, después de enfriamiento y agitación, en frío, con una solución acuosa alcalina.

12. Procedimiento para la obtención de derivados bencénicos de carácter heterocíclico, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por el hecho de obtener 20. aquellos compuestos a partir del extracto orgánico, mediante evaporación del disolvente.

13. Procedimiento para la obtención de derivados



398319

14 DE DICIEMBRE 1971



bencénicos de carácter heterocíclico.

La presente memoria descriptiva consta de diez hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 14 de diciembre de 1.971

INSTITUTO LUSO-FARMACO S.A.R.L.

p.a.

